

Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. Helmut Coper

**SYNERGISMUS UND ANTAGONISMUS ZWISCHEN
TETRAHYDRONORHARMAN UND
DEHYDROBENZPERIDOL BEI DER RATTE**

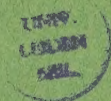
INAUGURAL-DISSERTATION

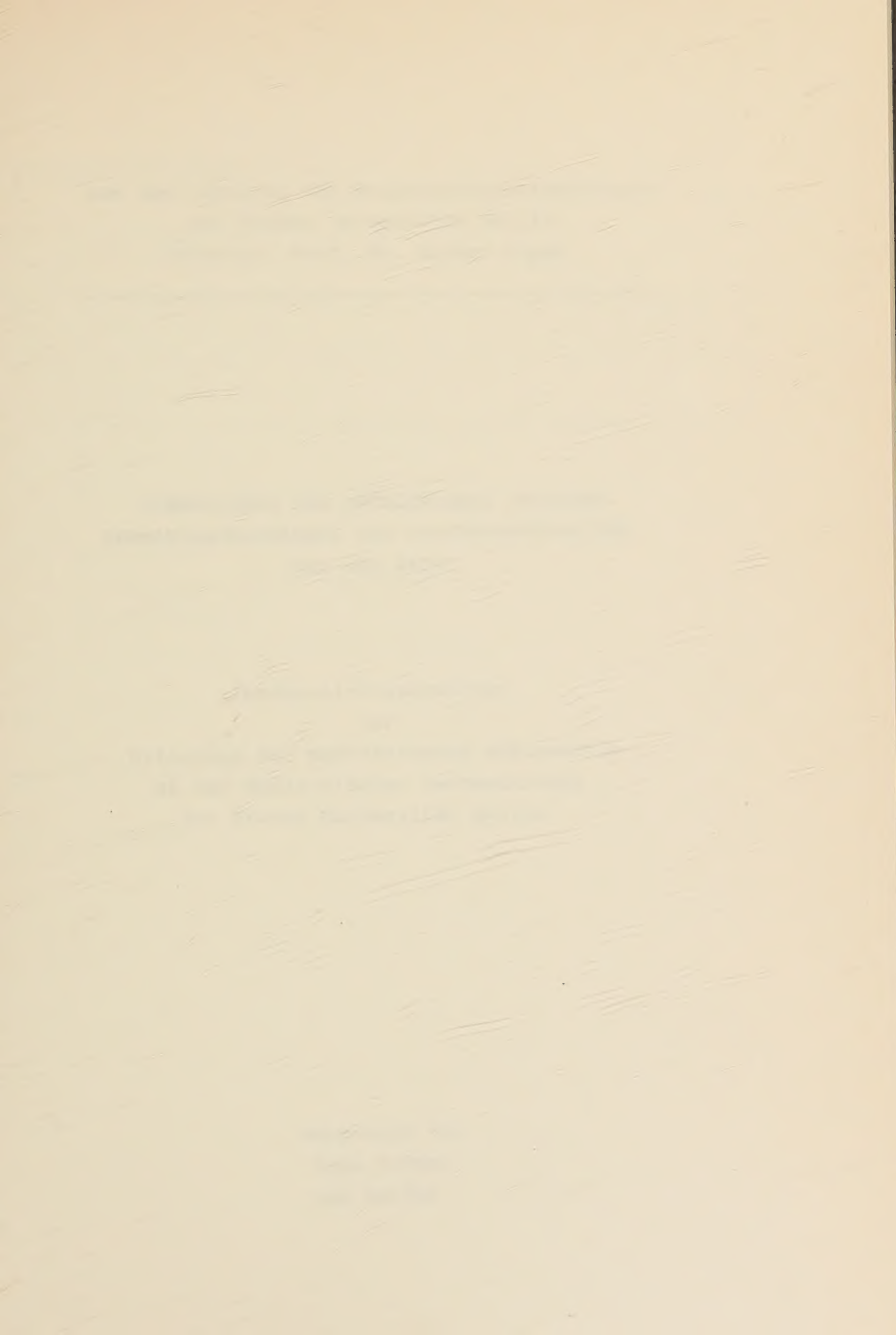
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ingo Schwab
aus Berlin

1983





Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. Helmut Coper

SYNERGISMUS UND ANTAGONISMUS ZWISCHEN
TETRAHYDRONORHARMAN UND DEHYDROBENZPERIDOL
BEI DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ingo Schwab
aus Berlin

1. Referent: Prof. Dr. Helmut Coper

2. Referent: Prof. Dr. Eckard Oberdisse

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 7. 1983

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
A) EINLEITUNG	5
B) MATERIAL UND METHODEN	8
1. Versuchstiere	8
2. Substanzen	8
3. Applikation	9
4. Versuchsanordnung der Experimente	9
5. Auswertung	11
6. Statistische Verfahren	13
C) ERGEBNISSE	17
1. Exploratorische Motilität	17
2. Nozizeption	21
3. Verhalten auf dem rotierenden Stab	25
D) DISKUSSION	28
E) TABELLEN	41
F) LITERATUR	44



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A) EINLEITUNG

Dehydrobenzperidol (DHB) ist ein klassisches, hochwirksames Neuroleptikum aus der Gruppe der Butyrophenone, das in der Psychiatrie zur Behandlung von akuten Schizophrenien, Manien und Alkohol-Delirien (WEISER 1975) und in der Anästhesie (BOND 1973) verwendet wird.

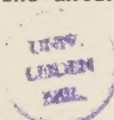
Die Butyrophenone gelten, im Vergleich zu anderen Neuroleptika, als relativ spezifische Dopaminantagonisten. Dieser biochemische Unterschied findet sich sowohl im Tierexperiment, als auch im klinischen Wirkungsprofil wieder (JANSSEN 1965 a, b).

DHB hat folgende Eigenschaften:

1. starke antidopaminerge Wirksamkeit → Schon sehr geringe Dosen der Substanz setzen die Spontanaktivität von Versuchstieren herab. Mit steigender Dosis wird der allgemein dämpfende Effekt stärker, und es kommt schließlich zur Katalepsie, einem Zustand hochgradiger motorischer Antriebslosigkeit bei gleichzeitig erhöhtem Muskeltonus. Die Tiere können in eine für sie unnatürliche Körperhaltung gebracht werden und verharren in dieser Stellung, ohne sie zu korrigieren. Die Stell- und Haltere reflexe bleiben jedoch, im Gegensatz zur Narkose, weitgehend erhalten.

→ Apomorphineffekte, wie Zwangsnagen und Leckbewegungen, werden durch DHB antagonisiert. Apomorphin stimuliert die dopaminergen Neurone postsynaptisch.
2. adrenolytische Wirksamkeit → Bereits geringe DHB-Dosen schützen Versuchstiere vor den toxischen Effekten intravenös verabreichten Adrenalins (BERTOLO 1972).

Im Gegensatz zu vielen anderen Neuroleptika, insbesondere den Phenothiazinen, besitzt DHB fast keine antihistamin, anti-



cholinergen oder antiserotonergen Effekte (JANSSEN 1963).

Tetrahydronorharman (THN) gehört in die Reihe der β -Carboline und ist ein, wahrscheinlich physiologisch vorkommendes, Kondensationsprodukt aus Tryptamin und Formaldehyd. Es hat im Tierversuch einige antidopaminerge Wirkqualitäten wie Neuroleptika. Dazu gehören die Antagonisierung von Apomorphineffekten, die Reduktion der Motilität und das Auslösen einer Katalepsie nach vorhergehendem Ausschalten von serotonergen Neuronen. Daneben ist eine gewisse Analgesie, Hypothermie und Verminderung der Nahrungsaufnahme nachweisbar, Effekte, an denen das serotonerge System agonistisch beteiligt ist (ROMMELSPACHER et al. 1977, 1978 a, b).

Aufgrund dieser pharmakologischen Wirkungen wird diskutiert, ob neben den Transmittern Serotonin, Noradrenalin und Dopamin vielleicht auch die β -Carboline bei der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen von Bedeutung sind (Schizophrenie, Alkoholismus) (ROMMELSPACHER 1981).

Während DHB im Akutversuch also hauptsächlich in das dopaminerge und adrenerge System hemmend eingreift, beeinflusst THN dopaminerge und serotonerge Neuronensysteme, wobei die serotoninagonistische Wirkung die dopaminantagonistische offenbar überwiegt.

In diesem Zusammenhang war es von Interesse festzustellen, welche Wirkungen im Tierexperiment bei gleichzeitiger Gabe von THN und DHB verstärkt auftreten, sich abschwächen oder unbeeinflusst bleiben. Von mehreren, in gleicher Richtung weisende Effekte der Einzelsubstanzen wurden folgende Qualitäten in der Kombination geprüft:

- 1) Exploratorische Motilität
- 2) Nozizeption
- 3) Verhalten auf einem rotierenden Stab

Für jeden Versuch wurden insgesamt vier Dosis-Wirkungs-Kur-

ven erstellt und zwar jeweils eine für DHB, eine für THN und zwei weitere für eine Kombination beider Substanzen. Der Grad der Links- bzw. Rechtsverschiebung sowie der Vergleich der Steilheit der Kurven lassen Rückschlüsse auf die Art und Ausprägung der Wechselwirkung und ihren Mechanismus zu, die in der vorliegenden Arbeit diskutiert werden.

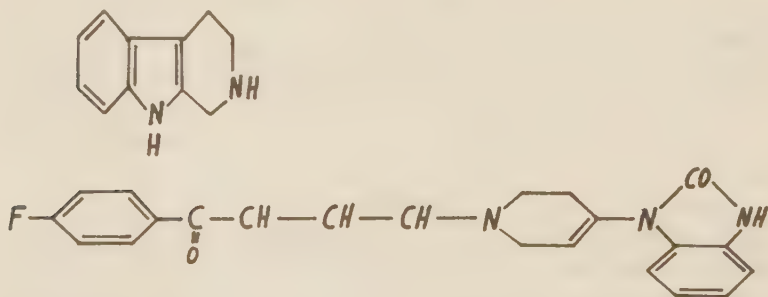
B) MATERIAL UND METHODEN

1. Versuchstiere

In allen Versuchen wurden weibliche Albinoratten (Wistar) verwendet. Ihr Gewicht lag zwischen 165 - 205 g. Ihnen stand Futter (Standarddiät Altromin R 10, Firma Altrogge in Lage/Lippe) und Leitungswasser zur freien Verfügung. Alle Tiere wurden jeweils nur für einen Versuch verwendet.

2. Substanzen

1, 2, 3, 4 - Tetrahydronorharman (Tryptolin, THN) wurde nach der Methode von VEJDELEK et al. (1961) aus Tryptamin hergestellt. Die Identität und Reinheit der Substanz wurde nach Schmelzpunktbestimmung (287 - 288°C), Infrarotspektrum und durch Dünnschichtchromatographie in verschiedenen Fließmitteln gesichert (ROMMELSPACHER et al. 1976).



Dehydrobenzperidol (DHB) wurde von der Janssen GmbH, Düsseldorf zur Verfügung gestellt.

3. Applikation

Die Substanzen wurden in allen Versuchen in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung/kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert. Die Zeit zwischen Injektions- und Versuchsbeginn betrug für THN eine Stunde und für DHB 30 min. In der Kombination wurde DHB 30 min nach THN verabreicht.

4. Versuchsanordnung

a) Exploratorische Motilität:

Dieser Versuch wurde in den Abendstunden (Dämmerung), während der aktiven Phase der Tiere, durchgeführt. Künstliche Beleuchtung wurde in keinem Versuch verwendet. Zwei gerade Linien teilten einen Plastik Käfig (38 x 55 x 20 cm), dessen Boden mit feinem Streu bedeckt war, in vier gleiche Teile. Die Temperatur in dem klimatisierten Raum betrug 21°C; die Luftfeuchtigkeit lag bei 55 %.

Nach Applikation der Pharmaka wurden, um eine klare Übersicht zu haben, nur jeweils zwei Tiere in den Käfig gesetzt. Jedes Überschreiten der Linien innerhalb von 15 Minuten wurde gezählt.

b) Nozizeption:

Als Test wurde der "tail-flick" verwendet. Hierbei werden die Tiere in einem röhrenförmigen Gefäß fixiert, wobei der Schwanz an einem Ende heraushängt. Dann wird ein fokussierter Hitzestrahler (halogen-Bellaphot, 12 V, 100 W, Osram) auf die Schwanzwurzel gerichtet. Der Abstand zwischen Lampe und Schwanz betrug 4,5 cm.

Die Zeit bis zum reflektorischem Zurückziehen des Schwanzes ("flicking") oder dem Auftreten eines anderen Zeichens von Mißempfindung, wie Piepsen oder heftige Bewegungen des Rumpfes, wurde gemessen. Mehrere vorangegangene Experimente mit dieser Versuchsanordnung hatten gezeigt, daß es bei unbehandelten Ratten nach etwa fünf Sekunden zu einer Schmerzäußerung kommt.

Diese Messung wurde zunächst beim unbehandelten Versuchstier durchgeführt und dann, in einem zweiten Versuch, nach Verabreichung der Pharmaka wiederholt. Die Differenz der beiden Meßwerte wurde als Maß für die antinozizeptive Wirksamkeit festgelegt. Es wurde somit ein intraindividueller Vergleich durchgeführt, der die unterschiedliche Schmerzempfindlichkeit berücksichtigt.

Wegen der Gefahr der Verbrennung wurde kein Tier länger als 10 sek dem Reiz ausgesetzt. Die höchste mögliche Differenz (E max) war daher im Mittel 5 sek.

c) Das Verhalten auf dem rotierenden Stab:

Der Versuchsaufbau und die Auswertung entsprechen der Erstbeschreibung von DUNHAM und MIYA 1957 (häufige Bezeichnungen: "Rotarod" oder Drehstabversuch).

Die Tiere werden zunächst trainiert, auf einer drehenden Walze ($\phi = 5$ cm) zu laufen. Die Rotationsgeschwindigkeit beträgt 20 U/min, der Abstand zwischen Drehstab und Boden 30 cm. Bei einem geringeren Abstand würde die Motivation der Ratten, ein Herunterfallen zu vermeiden, fehlen. Nach einem längeren Training (es sind durchschnittlich sieben Übungen notwendig) werden in diesem Versuch nur Tiere verwendet, die sich zweimal hintereinander eine Minute lang auf der Walze halten können.

Nach Injektion der Substanzen wurden die Tiere innerhalb einer halben Stunde dreimal getestet und die Zeit zwischen Aufsetzen und Herunterfallen registriert. Hierbei ging das arithmetische Mittel dieser drei Zeiten in die Auswertung ein. Tiere, die sich länger als eine Minute auf der Walze halten konnten, erhielten den Wert 60 sek.

d) Katalepsie:

Einige Tiere wurden bei Handversuchen einzeln und sehr behutsam mit beiden Vorderpfoten auf einen Holzpflock (7 x 7 x 30 cm) plaziert. Von dem Moment an, in dem sie in dieser unnatürlichen Stellung verharrten, wurde die Zeit gestoppt, bis die Ratte diese Stellung veränderte, indem sie mit einer Vorderpfote den Boden des Tisches berührte oder auf den Balken kletterte. Werte über 25 sek wurden als Symptom einer "ausgeprägten Katalepsie" eingestuft.

5. Auswertung

Der Begriff "additiver Synergismus" bedeutet nach Frei (1913): "In einem Zweistoffgemisch kann ein Dosenteil des Paarlings X durch einen wirkungsgleichen (isodynamen) Teil des Paarlings Y ersetzt werden. Man kann hierbei auch von substitutiver Addition oder Dosen-Additivismus sprechen."

Die für den additiven Synergismus erwartete Kurve wurde nach einer von PÖCH und HOLZMANN (1980) beschriebenen Methode konstruiert und für die Wirkung ein relatives Maß verwendet, das definitionsgemäß zwischen Null und 1 liegen kann. Die größtmögliche Wirkung (E max) wurde in allen Versuchen mit 1, die geringste Wirkung mit Null festgelegt.

Die relative Wirkung E wurde mit folgenden Formeln errechnet:

1) für den Motilitätsversuch:

$E = f(\text{Dosis } x) = 1 - (\text{Anzahl der Überquerungen bei der Dosis } x) : (\text{Anzahl der Überquerungen bei den NaCl-Kontrollen})$

2) für den Drehstabversuch:

$E = f(\text{Dosis } x) = 1 - (\text{Zeitdauer bis zum Herunterfallen bei der Dosis } x) : (\text{maximal mögliche Zeitdauer von 60 sek})$

3) für die Antinozizeption:

$E = f(\text{Dosis } x) = (\text{Differenz der Latenz bis zum flickung bei der Dosis } x) : (\text{maximal mögliche Zeitdifferenz von 5 sek})$

Die für den additiven Synergismus berechnete und die experimentell ermittelte Wirkung ergibt sich aus folgendem Beispiel: Für 25 mg/kg KG THN betrug die beobachtete durchschnittliche Wirkung im Motilitätsversuch $E = 0,53$ und für 25 mg/kg KG THN + 0,1 mg/kg KG DHB war $E = 0,65$ (Tabelle 1). Aus der Regressionsgeradengleichung für DHB errechnet sich für 0,1 mg/kg KG der Wert $E_R = 0,41$, der in der THN-Regressionsgleichung einer Dosis von 15,6 mg/kg KG entspricht. 0,1 mg/kg KG DHB und 15,6 mg/kg KG THN sind somit äquipotent. Die Kombination von 0,1 mg/kg KG DHB und 25 mg/kg KG THN müßte also beim Vorliegen eines additiven Synergismus die gleiche Wirkung erzielen wie 40,6 mg/kg KG THN. Bei dieser Dosis erhält man in der THN-Regressionsgeradengleichung $E_R = 0,65$. Für diesen Punkt liegt demnach ein additiver Synergismus vor.

Werden für mehrere Dosen die jeweils additiv synergistischen Kombinationswirkungen errechnet, so ergibt sich eine Kurve. Befinden sich die tatsächlichen Wertpaare oberhalb, bzw. links, von dieser Kurve, so ist die Wechselwirkung überadditiv. Man unterscheidet geringe und ausgeprägte überadditive Wechselwirkungen, wofür das Ausmaß der Linksverschiebung ein Hinweis ist.

Den umgekehrten Fall, d.h. die experimentell ermittelten Werte liegen unterhalb, bzw. rechts, von der konstruierten

Kurve, bezeichnet man als Antagonismus.

6. Statistische Verfahren

- a) Die Darstellung der Meßergebnisse erfolgte durch den Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung s der Einzelwerte.

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

x_i Einzelwerte i von 2 bis n
 n Anzahl der Meßwerte

- b) Unterschiede zwischen zwei Meßwerten wurden auf ihre Signifikanz mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für unverbundene Stichproben (Mann-Whitney-Test) geprüft. Dieser Test setzt unabhängige Beobachtungen voraus und ist eine verteilungsfreie Methode. Es wurde auch die Möglichkeit geprüft (vgl. Kapitel C1), den Student'-t-Test dafür heranzuziehen, der an sich eine etwas höhere Effizienz besitzt. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die für diesen Test vorausgesetzte Normalverteilung nicht über die volle Breite der Versuchsergebnisse gegeben war, so daß dem oben genannten Verfahren bei gleichzeitiger Vergrößerung der Anzahl n den Vorzug zu geben war.

- c) Die Berechnung der Regressionsgerade $y = ax + b$ aus den Wertepaaren x_i, y_i wurde nach folgender Formel ausgeführt:

$$a = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

$$b = \frac{\sum y}{n} - a \frac{\sum x}{n}$$

das Bestimmtheitsmaß r^2 errechnet sich aus

$$r^2 = \frac{(\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n})^2}{(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n})(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n})}$$

- d) Zur Prüfung, ob die Steigerungen zweier Regressionsgeraden $y_1 = f(x)$ und $y_2 = f(x)$ signifikant verschieden sind, wurde der t-Test herangezogen.

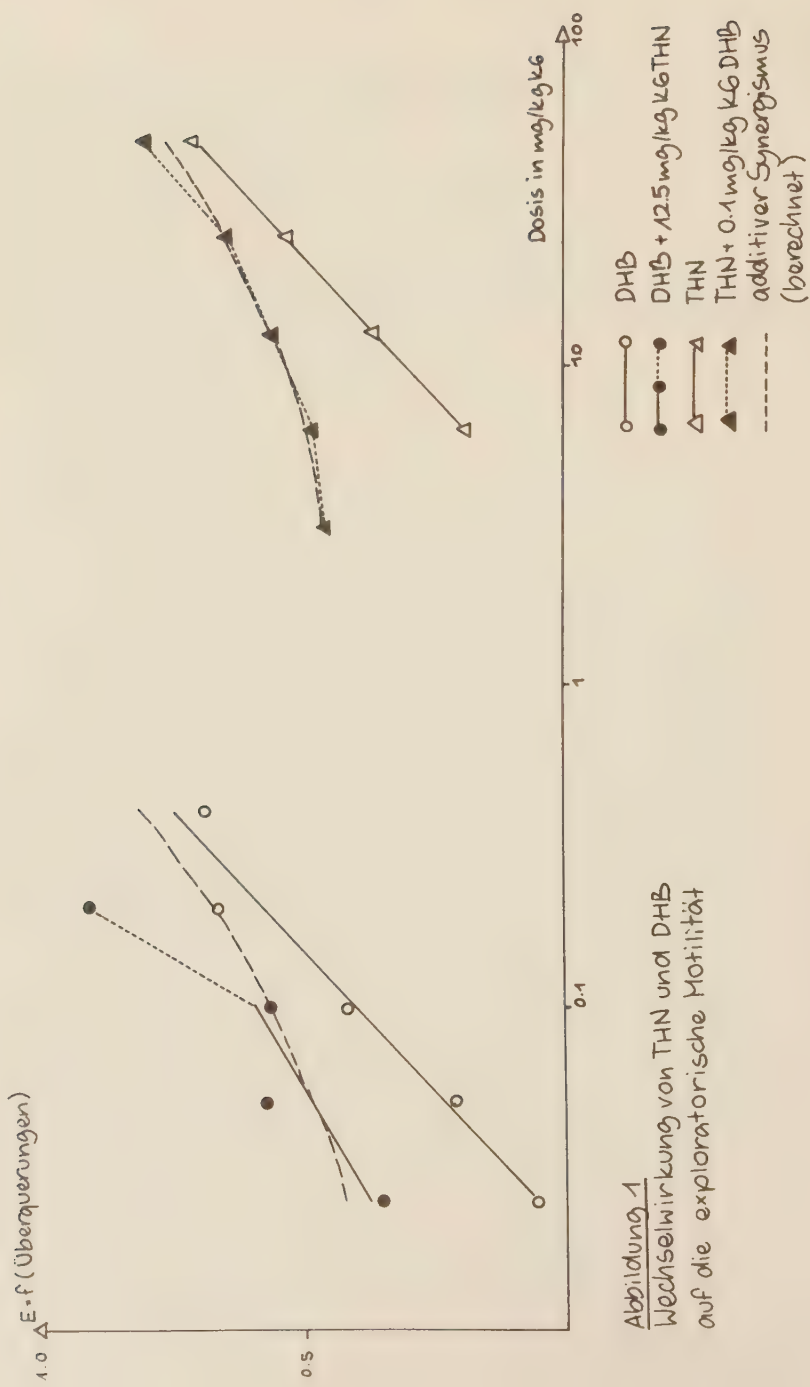


Abbildung 1
Wechselwirkung von THN und DHB
auf die exploratorische Motilität

C. ERGEBNISSE

1. Exploratorische Motilität

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von ROMMELSPACHER, KAUFFMANN et al. (1977) fand sich nach THN eine dosisabhängige Reduktion der Explorationsmotilität (rechte Seite von Abb. 1). Die Dosis-Wirkungs-Kurve ist im gewählten Dosisbereich bei halblogarithmischer Darstellung eine Gerade, deren Regressionsgleichung ein sehr hohes Bestimmtheitsmaß ($r^2 = 1$) besitzt, d.h. alle im Versuch beobachteten Werte liegen sehr nahe der Regressionsgerade.

Auch DHB (linke Seite der Abb.) führt erwartungsgemäß zu einer dosisabhängigen Verringerung der exploratorischen Aktivität. Wiederum nähern sich die Werte der Regressionsgerade an ($r^2 = 0,96$). Die Dosis-Wirkungs-Beziehungen beider Substanzen weisen die gleiche Steigung (0,57) auf. Sie sind somit ähnlich oder gleich, nur parallel verschoben.

Die Diagramme auf dem Summenhäufigkeitspapier zeigen ein interessantes Phänomen. Eine normalverteilte Stichprobe wie die mit NaCl behandelten Kontrolltiere (Abb. 2) nähert sich einer Gerade an, wobei die geringe Steigung auf eine relativ große Streuung der Meßwerte hinweist. Der Mittelwert wird durch den Schnitt dieser Gerade mit der 50 % Abszisse (waagerechte gestrichelte Linie in der Abb.) und die Standardabweichung durch die zugehörigen Abschnitte bei 15,9 und 84,1 % der Summenhäufigkeit angezeigt (HEIGL, FEUERBACH 1975). Bei 0,2 mg/kg DHB (Abb. 3) weicht die Stichprobe deutlich von der Gerade ab, ist also nicht (!) normalverteilt. Auch für die anderen (insbesondere DHB) Dosen fanden sich ähnliche Summenhäufigkeitsdiagramme, was bei der Auswertung (siehe dort) berücksichtigt wurde.

Bei gleichzeitiger Gabe verschiedener Dosen THN und einer fixen DHB-Dosis (0,1 mg/kg) ergibt sich eine deutliche und

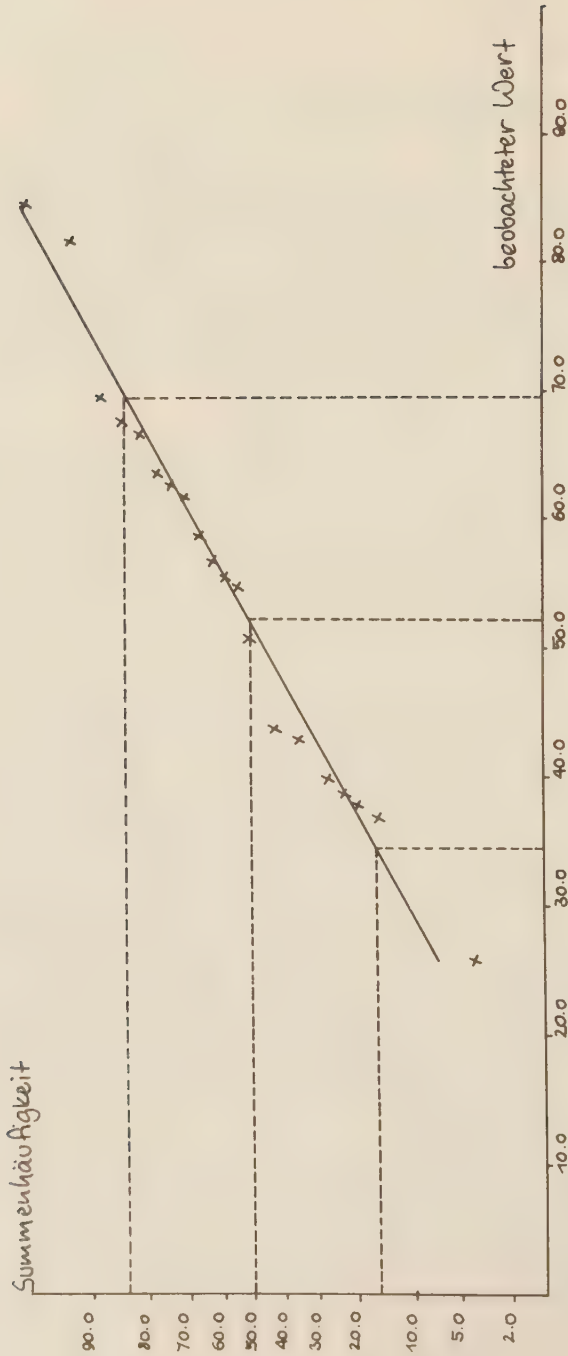


Abbildung 2
Summenhäufigkeitsdiagramm
der NaCl-Kontrolliere

Anzahl der Tiere: 26
angepasste Normalverteilung
Mittelwert: 52.19
Standardabw.: 17.19
Kollektiv der Meßwerte
Mittelwert: 53.96
Standardabw.: 16.09

für alle Werte signifikant stärkere Wirkung als durch das 8-Carbolin allein (rechte Seite von Abb. 1). Die experimentell ermittelten Werte liegen exakt auf der für den additiven Synergismus konstruierten Kurve (in der Abb. gestrichelt gezeichnet).

Auch wenn zu verschiedenen DHB-Dosen konstant 12,5 mg/kg THN verabreicht werden, kommt es zu einer Verstärkung des DHB-Effekts. Die Wertepaare 0,025; 0,5 und 0,1 mg/kg DHB + 12,5 mg/kg THN (linke Seite der Abb.) liegen annähernd auf der theoretischen Kurve für den additiven Synergismus. Der Wert 0,2 mg/kg DHB + 12,5 mg/kg THN weicht dagegen von dem erwarteten deutlich ab; die exploratorische Motilität ist auf ein Minimum reduziert (Mittelwert: 4,75 Überquerungen).

Unter diesen Bedingungen wird der Kombinationseffekt überadditiv. Möglicherweise stellt die bei diesen Dosen auftretende Katalepsie eine zweite Wirkungsqualität dar, die zur Abweichung von der für den additiven Synergismus erwarteten Kurve führt.

Zusammenfassend zeigt der Motilitätsversuch folgendes Ergebnis:

- 1) THN und DHB beeinflussen sich im wesentlichen additiv synergistisch.
- 2) Bei der Kombination 0,2 mg/kg DHB + 12,5 mg/kg THN tritt als zweite Wirkqualität die Katalepsie hinzu, was zu einem überadditiven Effekt führt.

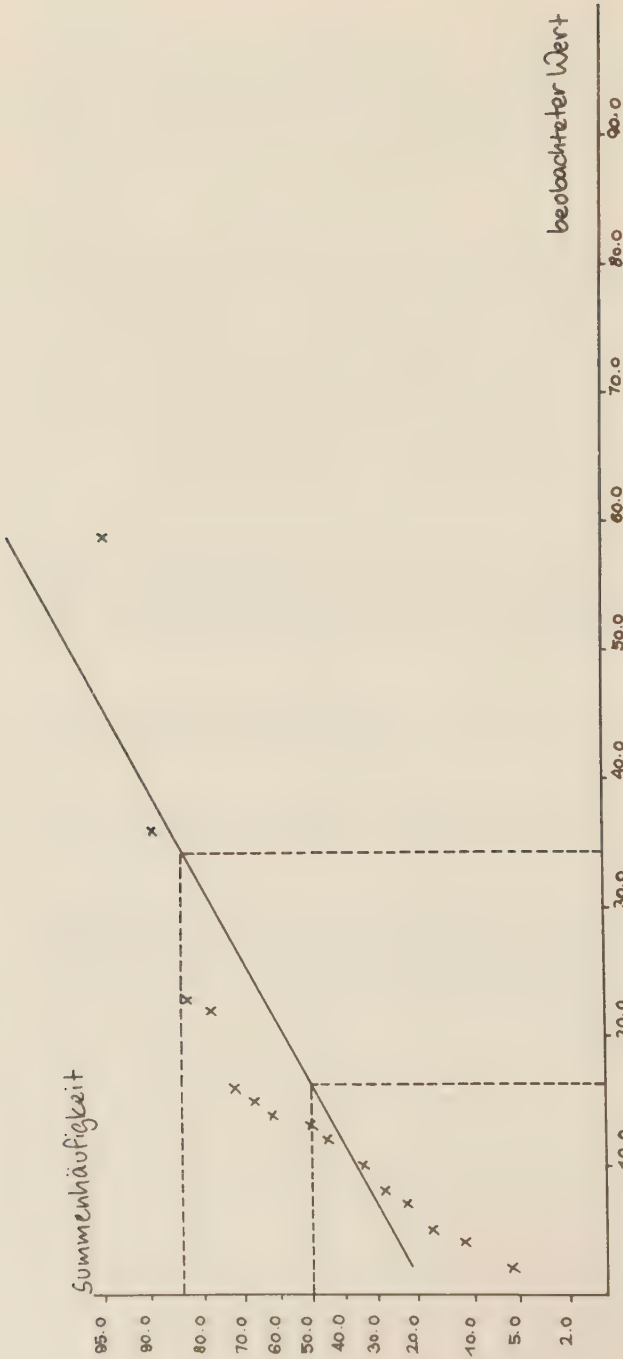


Abbildung 3

Summenhäufigkeitsdiagramm

der mit 0,2 mg/kg KG DHB behandelten Tiere

Anzahl der Tiere: 18

angepasste Normalverteilung Mittelwert: 16.23

Standardabw.: 18.14

Kollektiv der Meßwerte Mittelwert: 18.44

Standardabw.: 16.9

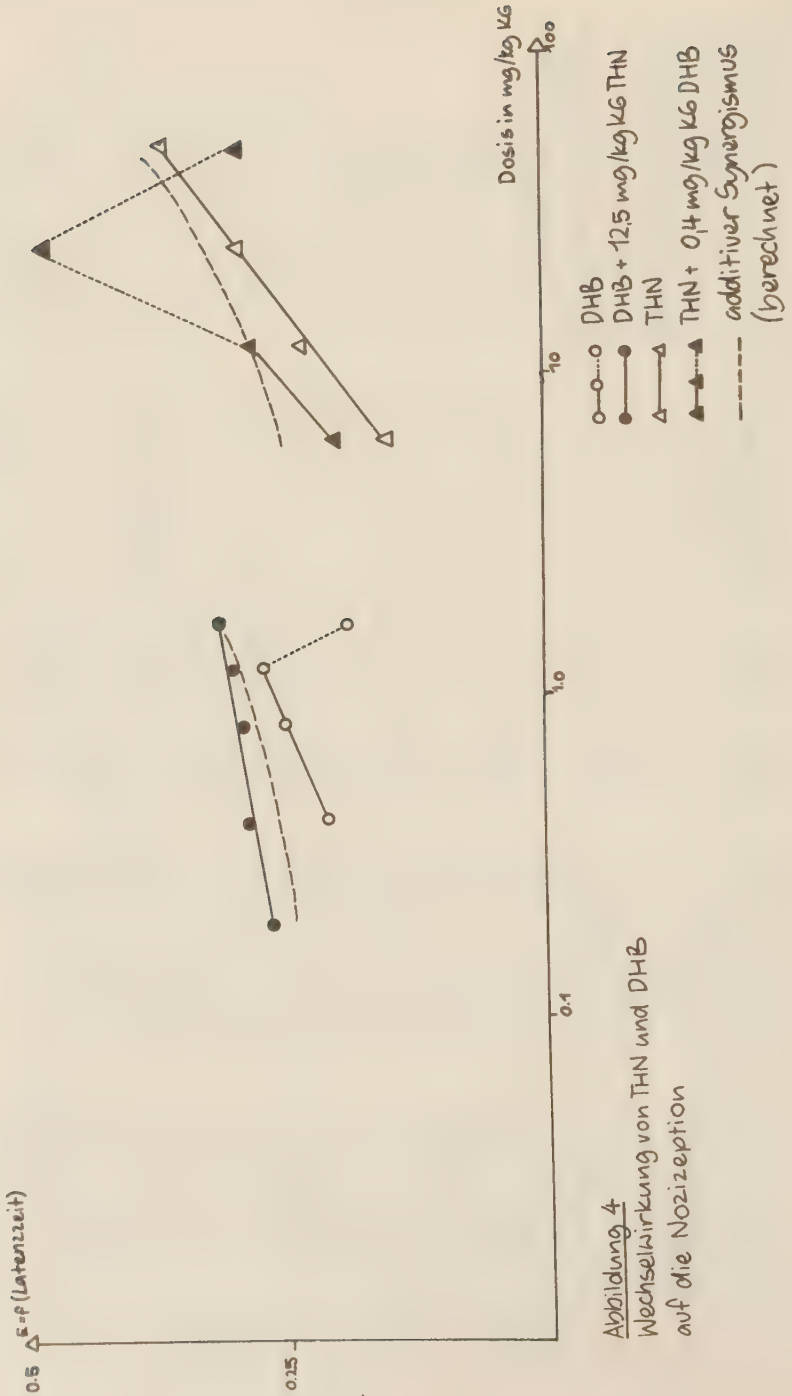
2. Nozizeption

ROMMELSPACHER, KAUFFMANN et al. (1977) beschrieben einen dosisabhängigen analgetischen Effekt für THN (tail-flick und Essigsäuretest), der in den eigenen Versuchen bestätigt werden konnte. Doch ist die antinozizeptive Wirkung insgesamt relativ gering. Die Dosis-Wirkungs-Kurve (rechte Seite von Abb. 4) ergibt im gewählten Dosisbereich halblogarithmisch wieder eine Gerade ($r^2 = 1!$).

Eine analgetische Wirkung von Neuroleptika im Tierversuch ist umstritten; gesichert ist lediglich, daß sie die Wirkung von Opiaten verstärken (GREENE 1972). Dieser Effekt wird klinisch bei der Neuroleptanalgesie genutzt (SCHICK 1979). Erwartungsgemäß war DHB daher im tail-flick Test auch nur gering wirksam. Die verwendeten Dosen lagen zwischen 0,4 und 1,6 mg/kg und waren somit höher als im Motilitäts- oder Drehstabversuch. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung (linke Seite von Abb. 4) verläuft glockenförmig! Die Regressionsgerade wurde durch den aufsteigenden Schenkel der Kurve gelegt und so die Wertepaare für den additiven Synergismus errechnet (gestrichelt gezeichnet). Anders als im Motilitätsversuch verlaufen die THN- und die DHB-Regressionsgerade nicht parallel.

Wurden verschiedene Dosen THN zusammen mit 0,4 mg/kg DHB verabreicht, so kam es zu einem überraschenden Ergebnis, indem die Dosis-Wirkungs-Kurve glockenförmig wird! Bei den drei niedrigen THN-Dosen führt DHB zu einer Verstärkung, bei 50 mg/kg THN jedoch zu einer Abschwächung der Analgesie. Ein additiver Synergismus (gestrichelt gezeichnet) liegt nicht vor.

Wurden verschiedene DHB-Dosen mit einer fixen THN-Dosis von 12,5 mg/kg kombiniert (linke Seite der Abb.), so kam es für jeden Punkt zu einer leichten Wirkungsverstärkung. Der Effekt ist nicht nur stärker als der der jeweiligen DHB-Dosen, sondern auch eindeutig stärker als 12,5 mg/kg THN allein



(vgl. rechte Seite der Abb.). Die Dosis-Wirkungs-Beziehung dieser Kombination ist annähernd additiv synergistisch.

Zusammenfassend lassen sich über diesen Versuch folgende Aussagen machen:

- 1) THN führt zu einer dosisabhängigen Analgesie.
- 2) Die Dosis-Wirkungs-Beziehung für DHB verläuft glockenförmig.
- 3) Die Wirkung von DHB wird durch THN additiv synergistisch verstärkt.
- 4) Die Dosis-Wirkungs-Beziehung für THN mit einer konstanten Dosis DHB kombiniert verläuft glockenförmig.

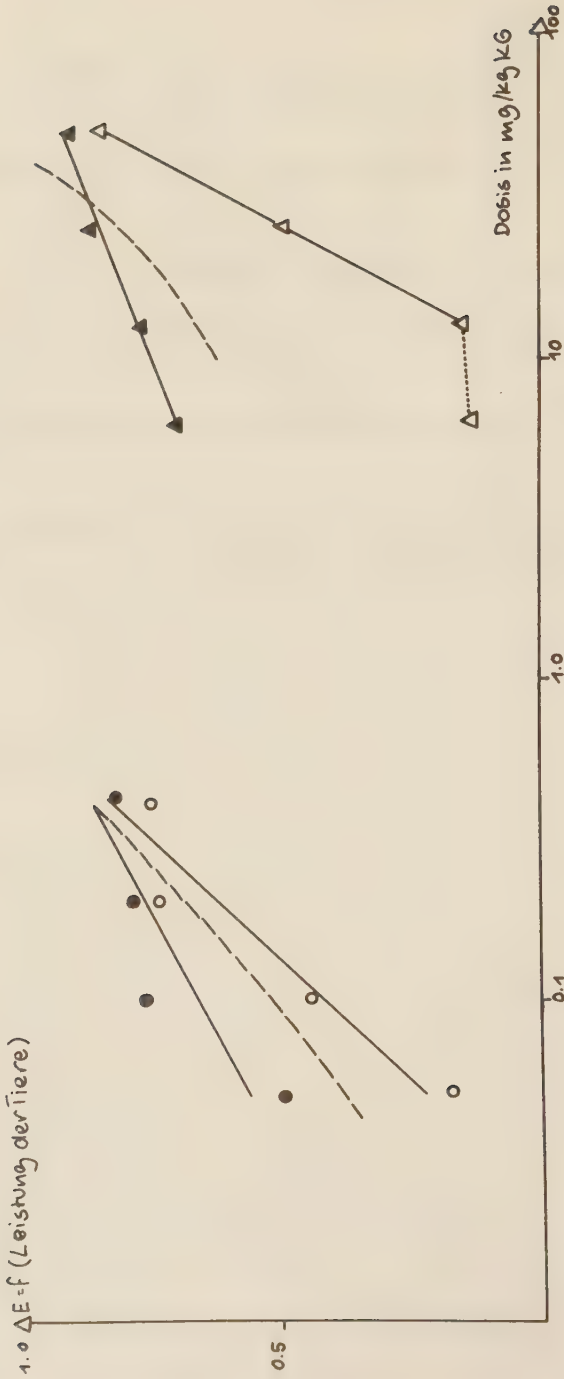


Abbildung 5

Wechselwirkung von THN und DHB
auf das Verhalten am rotierenden Stab

○ — DHB

● — DHB + 12.5 mg/kg KG THN

△ — THN

▲ — THN + 0.1 mg/kg KG DHB

--- additiver Synergismus
(berechnet)

3. Das Verhalten auf dem rotierenden Stab

Nach THN kommt es dosisabhängig zu einer deutlich verminderten Leistung der Tiere im Drehstabversuch (rechte Seite von Abb. 5). Die Dosis-Wirkungs-Beziehung verläuft recht steil. Nach nur zwei Dosisverdoppelungen ist ein 90 %iger Effekt erreicht. Die ED 50 lag mit 27 mg/kg etwas höher als im Motilitätsversuch (22 mg/kg). Bei der in der Abbildung gezeichneten Regressionsgerade blieb der Wert für 6,25 mg/kg THN unberücksichtigt.

CHRISTENSEN (1973) beschrieb für Chlorpromazin, das klassische Neuroleptikum aus der Gruppe der Phenothiazine, einen dosisabhängigen Effekt im (geringfügig modifizierten) Drehstabversuch, der auch für DHB gilt. Verglichen mit THN verlief die Regressionsgerade der Dosis-Wirkungs-Beziehung signifikant flacher ($p > 0,05$). Auffällig ist, daß 0,4 mg/kg DHB, nach der nach JANSSEN (1963) Katalepsie beobachtet wird, sich nicht viel stärker auswirkt als 0,2 mg/kg.

Die Kombination verschiedener Dosen THN mit 0,1 mg/kg DHB führte zu einer ausgeprägten, und für alle Werte signifikanten, Verschlechterung der Leistung auf dem Drehstab. Drei von vier Punkten liegen oberhalb der für den additiven Synergismus konstruierten Kurve (gestrichelte Linie auf der rechten Seite der Abb.). Für 50 mg/kg ist eine Beurteilung der Wechselwirkung nicht möglich, da die meisten Dosis-Wirkungs-Beziehungen in dem halblogarithmischen System nur bis zu einem 84 %igen Effekt linear sind (SCHELER 1980).

Außerdem war bei vielen mit 50 mg/kg THN + 0,1 mg/kg DHB behandelten Tieren, in einem orientierenden Handversuch, eine ausgeprägte Katalepsie vorhanden. Im Motilitätsversuch wurde vermutet (siehe dort), daß auch umgekehrt eine geringe THN-Dosis die Katalepsie hoher DHB-Dosen verstärkte.

Auch durch die Kombination von 12,5 mg/kg THN und verschiede-

nen Dosen DHB kommt es zu einer Leistungsverminderung am Drehstab. Im oberen Dosisbereich flacht jedoch die Dosis-Wirkungs-Kurve ab. Der Effekt kann unter diesen Bedingungen, wegen der 84 % Grenze, nicht mehr wesentlich verstärkt werden.

Insgesamt liegen die meisten Wertepaare der Kombination oberhalb der jeweiligen Kurve für den additiven Synergismus. Es liegt in diesem Versuch also eine überadditive Wechselwirkung zwischen THN und DHB vor!

Diskussionsgliederung

- I. Vergleich Dosis-Wirkungs-Beziehungen zweier Einzelsubstanzen
- II. Interaktion zweier Substanzen
- III. Molekulare Mechanismen
 - α) Physiologische Wechselwirkungen von dopaminergen, noradrenergen und serotonergen Neuronen
 - β) Exploratorische Motilität
 - γ) Nozizeption
 - δ) Verhalten auf dem rotierenden Stab
- IV. Zusammenfassung

D. DISKUSSION

I. Vergleich zwischen Dosis-Wirkungs-Beziehungen zweier Einzelsubstanzen

Die Vorhersage einer eventuellen Wechselwirkung zwischen zwei oder mehreren gleichzeitig gegebenen Pharmaka ist ein vielschichtiges theoretisches und klinisches Problem. Sie setzt zunächst die Kenntnis der pharmakodynamischen Eigenschaften und Dosis-Wirkungs-Beziehungen der an einer Kombination beteiligten Einzelsubstanzen voraus.

Für die klassische Dosis-Wirkungs-Beziehung gilt nach GOLDSTEIN (1974) die allgemeine Gleichung

$$E = \frac{E_M \cdot D}{k_D + D}$$

$E \longrightarrow$ biologischer Effekt

$E_M \longrightarrow$ maximale Wirkung bei Besetzung aller Rezeptoren.
Dieser Wert wurde in der vorliegenden Arbeit mit 1 festgelegt.

$D \longrightarrow$ Konzentration des Pharmakons am Rezeptor

$k_D \longrightarrow$ eine für das untersuchte Pharmakon geltende, Dissoziationskonstante des Rezeptor-Pharmakon-Komplexes

E_M entspricht definitionsgemäß derjenigen Dosis eines Pharmakons, bei der die erzielte Wirkung durch Steigerung (dieser Dosis) nicht mehr verstärkt werden kann. Umgekehrt - je geringer die Dosierung, um so mehr geht der Quotient in der obigen Gleichung gegen Null; d.h. es tritt keine Wirkung mehr auf. Die Gleichung gilt unter drei Voraussetzungen:

1. Im Effektororgan muß ein Rezeptor, d.h. eine relativ spezifische Bindungsstelle, vorhanden sein.
2. Die Wirkung E ist proportional der Anzahl der vom Pharmakon besetzten Rezeptoren (Clarksche Okkupationstheorie) (CLARK 1937).

3. Das Verhältnis von Konzentration des Pharmakons am Rezeptor und verabreichter Dosis ist linear.

In dieser Arbeit wurde die halblogarithmische Darstellung von Dosis-Wirkungs-Kurven gewählt. Wie bereits erwähnt, bilden darin die mittleren Wirkungen (15,9 - 84,1 %) eine Gerade. Aus ihr lassen sich Aussagen machen über Wirkungsstärke (intrinsic activity) sowie das Dosisintervall zwischen minimaler und maximaler Wirkung (Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve) einer Substanz (Agonist). Wird bei einer gleichartig wirkenden Verbindung E_M nicht erreicht, so ist sie entweder ein Partialagonist für den Rezeptor, oder sie greift nicht nur am gleichen Rezeptor an.

Gleiche maximale Wirkung mit parallel verschobener Dosis-Wirkungs-Kurve basiert meist auf einer unterschiedlichen Affinität der Substanzen zum gleichen Rezeptor. Eine unterschiedliche Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurven zweier Pharmaka ist ein Hinweis dafür, daß ihre Wirkungsmechanismen verschieden sind.

Nach GOLDSTEIN (1974, S.83-84) beträgt die Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve für Pharmaka, deren Wirkung durch Reaktion an nur einem Rezeptor zustande kommt, bei der ED 50 stets 0,576.

Aus dem Vorhandensein dieser Steigung läßt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit die umgekehrte Schlußfolgerung ziehen.

II. Interaktion zweier Substanzen

Wechselwirkungen von Pharmaka sind prinzipiell auf zwei Ebenen vorstellbar:

1. Pharmakokinetische Ebene mit einer möglichen Beeinflus-

sung von Wirkintensität und/oder Wirkungsdauer von Pharmaka durch Interaktion während der Resorption, Verteilung und Elimination. Eine Änderung der Resorption wird bei der Interpretation der vorliegenden Versuchsergebnisse nicht berücksichtigt, zumal THN und DHB ausschließlich intraperitoneal appliziert wurden. Eventuelle Interaktionen während der Elimination spielen wegen der kurzen Versuchsdauer ebenfalls keine Rolle. Nicht ganz auszuschließen sind Wechselwirkungen während der Verteilung. THN könnte beispielsweise DHB aus der Plasmaproteinbindung verdrängen, dadurch den Anteil von freiem (wirksamem!) DHB im Plasma und dessen Konzentration im zentralen Nervensystem erhöhen. Soweit untersucht, sind derartige Wechselwirkungen, wegen der zwar hohen aber schwachen Bindung bei Butyrophenonen, ohne wesentliche Bedeutung (HUGHES et al. 1976). Die Pharmakokinetik wird daher im folgenden nicht weiter diskutiert.

2. Auf der pharmakodynamischen Ebene mit Beeinflussung von Wirkintensität und -qualität können sich Wechselwirkungen am gleichen Rezeptor oder an verschiedenen Strukturen abspielen. Die Wirkintensität kann sich durch Verstärkung bzw. Abschwächung einer Wirkqualität verändern. Darüber hinaus können aber auch neue Wirkqualitäten auftreten.

Bei der Bestimmung der Wirkintensität von Arzneimittelin-teraktionen wird, wie bereits in Kapitel B5 (Auswertung) erwähnt, zwischen einem additiv synergistischen, einem überadditiven oder antagonistischen Effekt unterschieden.

Für überadditive bzw. additiv synergistische Wechselwirkungen war lange Zeit die Bürgische Regel (1938) grundlegend.

"Arzneien mit gleichem Endeffekt geben bei Kombination ein additives Wirkungsergebnis, wenn sie gleiche (erster Teil), und ein überadditives, wenn sie ungleiche pharmakologische Angriffspunkte haben (zweiter Teil)."

ARIENS (1956 a, c) hat mit vielen Experimenten und theoretischen Überlegungen den ersten Teil der Bürgischen Regel bestätigt. Der zweite Teil gilt nur insoweit, daß bei einem überadditiven Effekt unterschiedliche, unabhängige Rezeptoren angenommen werden können. Pharmaka mit gleicher Endwirkung, aber verschiedenen Angriffspunkten, müssen dagegen nicht unbedingt zu einem überadditiven Effekt führen!

SCHELER (1980) benutzt den Begriff "Effektuierung". Ein sehr bekanntes Beispiel hierfür ist die Kombination von β -Rezeptorenblocker und Diuretika zur Behandlung der Hypertonie, in der zwei Antihypertensiva mit verschiedenen Wirkmechanismen bei gleichzeitiger Anwendung mittlerer Dosen eine stärkere Blutdrucksenkung als maximale Dosen der Einzelsubstanzen erzielen (PETRIE et al. 1975). Ein anderes Beispiel ist die Verabreichung eines Sulfonamids zusammen mit Trimethoprim. Durch den Angriff an zwei verschiedenen, hintereinandergeschalteten Enzymen der bakteriellen Folsäuresynthese resultiert wieder ein, therapeutisch erwünschter, überadditiver Effekt (SEYDEL 1973).

Zu diskutieren ist die Frage, ob es möglich ist, psychopharmakologische Versuchsergebnisse mit ihrer Vielschichtigkeit überhaupt mit den gleichen Methoden auszuwerten, wie sie Ariens (1956, 1964) bei seinen in vitro Studien entwickelt hat. Sie ist nicht eindeutig zu beantworten. Doch da die eigenen Versuche fast immer ein sehr hohes Bestimmtheitsmaß für die Regressionsgerade ergaben ($r^2 > 0,9$), sprechen die erhaltenen Dosis-Wirkungs-Kurven nicht nur für die Zuverlässigkeit der angewandten Verfahren, sondern auch für die Verwendbarkeit der Auswertemethode. Auch nach Scheler ist es begründet, Dosis-Wirkungs-Beziehungen, die an hochintegrierten und wenig überschaubaren Systemen gewonnen werden, rein phänomenologisch ähnlich denjenigen einfacher und faßbarer Systeme zu beschreiben. Allerdings sollten sie zurückhalten-der diskutiert werden.

Bezogen auf die eigenen Versuche mit THN und DHB ergibt sich für die gemessenen Reaktionen folgendes:

- 1) Exploratorische Motilität (vgl. Kapitel D III β) $\longrightarrow$ THN und DHB greifen offenbar am gleichen Rezeptor im Sinne von Agonisten an (Steigung: 0,57). Der Interaktionsmechanismus entspricht dem des additiv synergistischen Kombinationseffekts. Bei relativ hoher DHB-Dosis in Kombination mit THN tritt eine zweite Wirkqualität, die Katalepsie, hinzu. In diesem Fall kommt es durch Eingriff in ein zweites System zu einer überadditiven Interaktion.
- 2) tail-flick Test (vgl. Kapitel D III γ) $\longrightarrow$ Die antinozizeptive Wirkung von THN und besonders von DHB ist relativ schwach. Sie wird wahrscheinlich nicht nur über einen Rezeptor vermittelt. Der geringe DHB-Effekt wird durch THN im Sinne eines additiven Synergismus verstärkt. Die Wechselwirkung von THN mit einer fixen Dosis DHB ist nicht systematisch.
- 3) Verhalten auf dem rotierenden Stab (vgl. Kapitel D III δ) $\longrightarrow$ Während die Funktionsänderung durch DHB aufgrund der Steigung nahe 0,576 (0,67), die auch in anderen Arbeiten für Neuroleptika beschrieben wird, vorwiegend über einen Angriffspunkt erfolgt, scheint THN über verschiedene Strukturen, die neuronal oder humoral zu einer Einheit gekoppelt sind, wirksam zu werden (Steigung: 1,16). Die Interferenz beider Pharmaka im Kombinationsversuch ist überadditiv.

III. Molekulare Mechanismen

α) Physiologische Wechselwirkungen verschiedener Transmitter speziell dopaminerger, noradrenerger und serotonerger Neurone

Bei der Interpretation der vorgelegten Versuchsergebnisse muß berücksichtigt werden, daß die Transmitter nervöser Impulse im ZNS ein funktionelles Regulationssystem bilden und in einem dynamischen Gleichgewicht stehen. Operative oder pharmakologische Eingriffe in eines der neuronalen Teilsysteme haben, nicht zuletzt zur Aufrechterhaltung der Homöostase, demzufolge Auswirkungen auf andere Stellglieder des geregelten Systems. Drei Fragen stehen im Rahmen dieser Arbeit im Vordergrund:

1. Erklärt eine überwiegende Stimulierung serotonerger Neurone bei gleichzeitiger antidopaminerger Wirksamkeit, etwa durch THN den Effekt auf die exploratorische Motilität, die Analgesie bzw. die Leistung im Drehstab-Test?
2. Fügen sich die Auswirkungen einer Blockade von Dopamin- und Noradrenalinrezeptoren durch DHB, ohne gleichzeitige Stimulierung serotonerger Neurone, in die Beantwortung der Frage 1 widerspruchslos ein?
3. Ist die Folge einer Stimulierung serotonerger Neurone und verstärkter Blockade von Dopamin- und Noradrenalinrezeptoren (Kombination von THN + DHB) systematisch aus Frage 1 und 2 abzuleiten?

SAMANIN und GARATTINI faßten 1975 die bis zu dieser Zeit veröffentlichten Ergebnisse zusammen. Histochemisch sind noradrenerge Nervenzellendigungen im Raphekern, einer Region mit einem hohen Anteil serotonerger Nervenzellkörper, nachgewiesen worden. Die selektive Hemmung dieser noradrenergen Nervenzellendigungen führt zu einer Erhöhung der Serotoninkonzentra-

tion im Raphekern. Auch die Gabe von α -methyl-p-tyrosin, einem Tyrosinhydroxylasehemmer, erbrachte das gleiche Resultat. Danach führt die Blockade von Noradrenalinrezeptoren im Akutversuch zu einer erhöhten serotonergen Aktivität in diesem Hirnareal!

Umgekehrt ist nach Zerstörung des medialen Raphekerns ein erhöhter Noradrenalin-Turnover im Hippocampus und im Cortex gemessen worden, was eine funktionelle Wechselwirkung beweist. PICKEL gelang es im gleichen Jahr, mit immunchemischen Methoden, eine serotonerge Innervation des locus caeruleus, einer Region mit einer besonders hohen Dichte noradrenerger Nervenzellkörper, auch morphologisch nachzuweisen.

Auch die wechselseitige Beeinflussung von Serotonin und Dopamin ist evident, wenngleich es keine einheitliche Richtung gibt.

ROMMELSPACHER und STRAUSS (1980) zerstörten getrennt den dorsalen und medialen Raphekern. Nach ihren Ergebnissen gehen vom dorsalen Raphekern stimulierende Effekte auf dopaminerge Neurone verschiedener Hirnareale aus.

PANNIER und ROMMELSPACHER (1981) stellten fest, daß sowohl chirurgische (Raphe-Kern) als auch neurotoxische (p-CPA) Ausschaltung des Serotoninsystems, kombiniert mit der Gabe geringer THN-Dosen (3,125 und 6,25 mg/kg KG) einen bahnbrendenden Einfluß auf die von Apomorphin erzeugten Stereotypen hatte. Pannier und Rommelspacher interpretierten diesen Befund so:

1. THN hemmt nicht nur, wie bis dahin bekannt, die Wiederaufnahme von Serotonin in die Praesynapse, sondern greift auch direkt und agonistisch an postsynaptischen Serotoninrezeptoren an.
2. In hohen Dosen konkurriert THN kompetitiv als Antagonist mit Apomorphin (Agonist) um postsynaptische Dopaminrezeptoren.

3. Der postsynaptische Serotoninagonismus (Aussage 1) hat einen bahnenden Einfluß auf dopaminerge Neurone.

Letzteres könnte erklären, warum auch Antidepressiva mit einem relativ selektiven Serotoninagonismus, etwa Clomipramin (KOE 1976), zur Abschwächung der durch Tetrabenazin erzeugten Katalepsie führen (THEOBALD et al. 1967).

Bezogen auf die eigenen Untersuchungen sind die Wechselbeziehungen zwischen dem catecholaminergen und serotonergen System an den drei Funktionen exploratorische Motilität, Nozizeption und Koordinationsleistung am Rotarod zu prüfen.

ß) Exploratorische Motilität

Die exploratorische Motilität ist ein Verhalten vieler Tiere, neue Umgebungen durch zielgerichtete Bewegungen (Lokomotion) zu erforschen. Davon zu unterscheiden ist die Spontanmotorik, die unbeeinflusste motorische Aktivität in einer bereits erforschten Umgebung. Diese notwendige Trennung motorischen Verhaltens wird in der Literatur allerdings nur selten vorgenommen. Lediglich ROBBINS und IVERSON (1973) bemühten sich, mit einem komplizierteren Versuchsaufbau und durch Verwendung von Amphetamin beide Reaktionen zu trennen und fanden auch eine Erhöhung der Spontanmotorik bei gleichzeitiger Verminderung der exploratorischen Motilität. GAFFORI et al. (1980) konnten nach Ausschaltung mesencephaler Strukturen den gleichen Effekt erzielen. Für sedierende Pharmaka ist eine "Dissoziation" der exploratorischen Motilität und der Spontanaktivität nicht bekannt.

Noradrenerge, vor allem aber dopaminerge Neurone spielen für das zentrale motorische System eine entscheidende Rolle. Nach Gabe von Amphetamin wird z.B. eine maximale motorische Aktivierung durch die gleichzeitige Stimulierung von dopaminergen

und noradrenergen Neuronen erreicht (DEWS 1976). Zwischen Amphetamin und Neuroleptika besteht ein kompetitiver Antagonismus (JANSSEN und van BEVER 1980). Folgerichtig wird die Verminderung der exploratorischen Motilität nach Neuroleptika mit einer Blockade dopaminerger, z.T. auch noradrenerger Rezeptoren im retikulären und limbischen System erklärt (ANDEN 1973, DOLPHIN 1976). Bei höherer Dosierung kommt es zur Katalepsie. An ihr ist ebenfalls eine Blockierung dopaminerger Neurone, speziell aber im extrapyramidalen System beteiligt (HOMNA und FUKUSHIMA 1976).

Das serotonerge System spielt für die Lokomotion offenbar nur eine untergeordnete Rolle. Untersuchungen von FOLDES und COSTA (1975) ergaben, daß keine Korrelation zwischen der Serotoninkonzentration im ZNS und der Motilität besteht. Eine schwache antikataleptische Wirkung von Serotoninagonisten wurde bereits erwähnt.

Somit stehen die zitierten biochemischen und tierexperimentellen Untersuchungen im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Die in Kapitel D III α aufgestellten Fragen können wie folgt beantwortet werden:

1. und 2. $\longrightarrow$ THN und DHB reduzieren die exploratorische Motilität wahrscheinlich durch Blockade des postsynaptischen Dopaminrezeptors. Die serotonerge Komponente von THN spielt hierbei und auch bei der Kombination der beiden Pharmaka (Frage 3) keine Rolle.
3. $\longrightarrow$ Der Kombinationseffekt der Substanzen ist additiv synergistisch. 12,5 mg/kg THN kombiniert mit 0,2 mg/kg DHB führen jedoch zur Katalepsie. Dieser überadditive (!), vorwiegend antidopaminerge Effekt ist als zusätzliche, unabhängige Wirkqualität anzusehen.

8) Nozizeption

Ein Zusammenhang zwischen der Aktivität des serotonergen Systems und der Schmerzempfindlichkeit gilt als gesichert (TENEN 1967). Phencyclidin, ein bekannter Serotoninagonist, wird in der Tiermedizin als Analgetikum verwendet (BALSTER und CHAIT 1976). Der Effekt ist etwas schwächer als der von Opiaten.

1. Die klassisch verlaufende Dosis-Wirkungs-Beziehung von THN beruht wahrscheinlich auf der serotonergen Komponente dieser Substanz. Die antidopaminerge Wirksamkeit ist offenbar von untergeordneter Bedeutung.

Wie der geringe analgetische Effekt von DHB zustande kommt, ist nicht klar. Auffallend war der glockenförmige Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Diese sind jedoch in der Pharmakologie keineswegs selten (FORNEY et al. 1976, COWAN et al. 1977). Sie ergeben sich dann, wenn in einer Substanz agonistische und antagonistische Wirkkomponenten vereint sind. Ariens (1957) definiert dieses Phänomen als Autointeraktion. Die zunächst verlängerte Latenzzeit im tail-flick Test könnte auf der von DHB hervorgerufenen Sedation beruhen, muß also kein spezifischer (genuiner), analgetischer Effekt sein (IWAMOTO 1981). Darüber hinaus werden aber durch Ausschaltung catecholaminerger Neurone serotonerge Neurone aktiviert (siehe Kapitel D IIIa).

Die antagonistische Komponente tritt bemerkenswerterweise erst bei sehr hohen Dosen hervor. In neueren Veröffentlichungen, die die Ergebnisse in Rezeptorbindungsstudien miteinbeziehen (LEYSEN und NIEMEGER 1978, PEROUTKA und SNYDER 1979), wird ein direkter, postsynaptischer Serotoninantagonismus der meisten Neuroleptika diskutiert. Daher könnte, unter den Bedingungen der Katalepsie, die Aktivierung serotonerger Neurone durch Rezeptorblockade wieder aufgehoben werden.

2. Somit fügen sich die molekularen Reaktionen von DHB auf Noradrenalin, Dopamin und Serotonin in die erhaltenen Befunde im Analgesietest widerspruchsfrei ein.

Wurde DHB mit 12,5 mg/kg THN kombiniert, so kam es für alle Werte zu einer Verstärkung. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung verlief nicht mehr glockenförmig. Die antiserotonerge Komponente hoher DHB-Dosen wird offenbar durch den Serotoninagonismus einer mittleren THN-Dosis neutralisiert. Es überraschte zwar, daß trotz des unterschiedlichen molekularen Wirkmechanismus der Kombinationseffekt annähernd additiv synergistisch war. Doch trifft die Bürgische Regel, wie schon erwähnt, keineswegs immer zu.

Wurde im umgekehrten Fall THN zusammen mit einer fixen Dosis DHB von 0,4 mg/kg verabreicht, ergab sich für die drei niedrigen THN-Dosen durch das Neuroleptikum eine überadditive Verstärkung. Dieser Effekt ist nach den Aussagen 1 und 2 nicht zu erwarten gewesen. Nach 0,4 mg/kg DHB hätte eigentlich eine allgemeine Reduktion der THN-Analgesie beobachtet werden müssen. Warum die genau gegenteilige Wirkung auftritt, läßt sich mit den bisher diskutierten Eingriffen in das catecholaminerge und serotonerge System nicht erklären.

3. Die Reaktion bei Stimulierung serotonerger und verstärkter Hemmung dopaminerger Rezeptoren kann nicht von den Aussagen 1 und 2 abgeleitet werden.

6) Das Verhalten auf dem rotierenden Stab

Es gibt wenig Untersuchungen über die Wirkungen von Serotoninagonisten auf die Gleichgewichtsregulation. CHEN et al. (1959) prüften den Effekt von Phencyclidin, einer vorwiegend serotoninagonistischen Substanz, im Drehstabversuch. Wie bei THN führten nur zwei Dosisverdoppelungen zur maximalen Wirkung.

Charakteristisch für Serotoninagonisten, THN eingeschlossen, ist nach JACOBS (1976) ein "Hyperaktivitätssyndrom", das durch Rigor, Tremor, Rückwärtstreten und Hyperreflexie gekennzeichnet ist. Daß diese Veränderungen zu einer Minderung der Koordinationsleistungen führen, ist plausibel.

1. Im Drehstab-Test steht also der Effekt einer Stimulierung serotonerger Neurone bei gleichzeitiger Blockade von Dopaminrezeptoren in Einklang mit den Angaben der Literatur.

Seit langem ist bekannt, daß Neuroleptika die Leistung von Ratten auf dem rotierenden Stab vermindern (KINNARD und CARR 1957). Die Dosis-Wirkungs-Kurven für Chlorpromazin und Perphenazin verlaufen parallel (WATZMANN und BARRY 1967). Die Steigung betrug 0,64; was Goldsteins theoretischem Wert von 0,58 gut angenähert ist. Er stimmt weitgehend mit dem von CHRISTENSEN (1973) überein. Dagegen fanden MOLINEGO und ORSETTI nur eine Steigung von 0,31. Die eigenen Werte ergeben für die DHB-Regressionsgerade 0,67.

Die Stimulierung dopaminerger Neurone mittels Apomorphin hat nach IWAMOTO (1981) keine Wirkung im Rotarod-Test. Umstritten ist der Einfluß von Amphetamin, also die gleichzeitige Aktivierung dopaminerger und noradrenerger Neurone (PLOTNIKOFF 1962, JÄNICKE 1982). Über den Effekt eines selektiven Noradrenalinantagonismus fehlen in der Literatur Angaben.

2. Die Blockade von Dopaminrezeptoren, etwa durch DHB, führt also wie die Stimulierung von serotonergen Neuronen zu einer Störung der Leistung im Drehstabversuch.

Die Kombination von THN und DHB verhielt sich systematisch: sie war überadditiv, wobei der nach Ariens zu postulierende unterschiedliche molekulare Angriffspunkt der beiden Pharmaka sich bestätigte. Die Leistungsminderung am Drehstab durch das Hyperaktivitätssyndrom wird durch die antidopaminerg ausgelöste Koordinationsstörung überadditiv verstärkt.

3. Die Folge einer Stimulierung serotonerger Neurone und verstärkter Blockade von Dopamin- und Noradrenalinrezeptoren steht somit voll im Einklang mit den Wirkungen auf die einzelnen Teilsysteme.

IV. Zusammenfassung

Es war das Ziel dieser Arbeit festzustellen, welche Wirkqualitäten bei gleichzeitiger Gabe von THN und DHB verstärkt auftreten, sich abschwächen oder unbeeinflusst bleiben. Zur Analyse der Wechselwirkungen wurde eine erst vor kurzem beschriebene Methode von PÖCH und HOLZMANN verwendet. Sie erwies sich als gut praktikabel.

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

1. THN und DHB verringern die exploratorische Motilität. Der Effekt beruht auf der antidopaminergen Wirkung der Substanzen. Durch Kombination kommt es zu einem additiven Synergismus.
2. DHB hat nur eine schwache analgetische Wirkung, der kein spezifischer Mechanismus zugrunde liegt. THN führt zu einer dosisabhängigen Antinozizeption, die durch Aktivierung serotonerger Neurone zustande kommt. Die Interaktion bei der Substanzen verlief unsystematisch.
3. DHB und THN vermindern die Leistung im Rotarod-Test. Die koordinativ-motorische Leistungsminderung von DHB ist antidopaminerg, die von THN vorwiegend serotonerg. Erwartungsgemäß war der Kombinationseffekt überadditiv.

E. TABELLEN

Tabelle 1 (siehe auch Abb. 1)

Exploratorische Motilität

$\bar{x}$	→	arithmetischer Mittelwert
x_M	→	Medianwert
s	→	Standardabweichung
n	→	Anzahl der Meßwerte
p(Komb.)	→	Signifikanzunterschied gegenüber der jeweiligen Kombination
E		= 1 - ($\bar{x}$: 53,96)
$E_R(x)$	→	Regressionsgeradengleichung als Funktion der Dosis x Jeder Dosis wird eine Wirkung E_R zugeordnet.
r^2	→	Bestimmtheitsmaß der Regressionsgerade

Dosis in mg/kg KG		$\bar{x}$	x_M	s	n	p(Komb.)	E	$E_R(x); r^2$
Na Cl		53,96	53	16,1	26	<0,001 zu 12,5 und 0,1	0	
50	THN	15,8	14,5	8,3	12	<0,05	0,71	$E_R = -0,27 + 0,57 \lg(\text{THN})$ $r^2 = 1$
25	THN	25,5	22	12,7	12	<0,1	0,53	
12,5	THN	34,8	35	7,4	12	<0,01	0,36	
6,25	THN	43,75	43,5	17,5	12	<0,02	0,19	
50	/0,1	10,0	6,5	8	14		0,81	
25	/0,1	18,8	16	8	15		0,65	
12,5	/0,1	23,7	23	11	24		0,56	
6,25/0,1		28,0	26	12	16		0,46	
3,125/0,1		29,0	26	12	16		0,46	
0,4	DHB	16,7	8	17,3	20		0,69	$E_R = 0,98 + 0,57 \lg(\text{DHB})$ $r^2 = 0,96$
0,2	DHB	18,44	13,5	16,3	18	<0,01	0,66	
0,1	DHB	31,75	30,5	15	16	<0,1	0,41	
0,05	DHB	42,39	48,5	14	18	<0,01	0,21	
0,025	DHB	51,44	51	7	16	<0,01	0,05	
0,2	/12,5	4,75	4,5	5	16		0,91	$E_R = 0,97 + 0,37 \lg(\text{DHB})$ $r^2 = 0,72$
0,1	/12,5	23,7	23	11	24		0,56	
0,05	/12,5	23,2	21	7,3	18		0,57	
0,025/12,5		34,75	35	8,5	16		0,34	

Tabelle 2

Nozizeption

$E = \bar{x} : 5 \text{ sek}$

p (NaCl) $\longrightarrow$ Unterschiede gegenüber der NaCl-Kontrollgruppe

Dosis in mg/kg KG		$\bar{x}(\text{sek})$	x_M	s	n	p(NaCl)	E	$E_R(x) : r^2$
NaCl		0,47	0,35	1,18	18		0,09	
50	THN	1,80	1,3	1,89	19	$<0,05$	0,36	$E = -0,03 + 0,23 \lg(\text{THN})$ $r^2 = 1$
25	THN	1,45	1,2	1,41	20	$<0,1$	0,29	
12,5	THN	1,17	1,0	1,45	18	n.s.	0,23	
6,25	THN	0,75	1,0	2,06	19	n.s.	0,15	
50	/0,4	1,47	1,1	1,75	20	$<0,1$	0,29	
25	/0,4	2,41	2,65	1,98	20	$<0,001$	0,48	
12,5	/0,4	1,4	1,7	1,7	18	$<0,05$	0,28	
6,25/0,4		1,02	0,7	2,06	18	n.s.	0,20	
1,6	DHB	0,97	0,8	1,27	18	n.s.	0,19	$E = 0,26 + 0,13 \lg(\text{DHB})$ $r^2 = 1$
1,2	DHB	1,37	1,2	1,58	19	$<0,1$	0,27	
0,8	DHB	1,27	1,45	1,78	18	n.s.	0,25	
0,4	DHB	1,04	1,0	1,33	18	n.s.	0,21	
1,6	/12,5	1,55	1,3	1,58	17	$<0,1$	0,31	$E = 0,3 + 0,05 \lg(\text{DHB})$ $r^2 = 0,98$
1,2	/12,5	1,48	2,2	2,75	17	$<0,1$	0,30	
0,8	/12,5	1,45	1,4	1,85	17	n.s.	0,29	
0,4	/12,5	1,40	1,7	1,70	18	$<0,05$	0,28	
0,2	/12,5	1,28	1,1	1,35	17	$<0,1$	0,26	

Tabelle 3

Verhalten auf dem rotierenden Stab

$E = 1 - x(3) : 60 \text{ sek}$

$x(3) \longrightarrow$ arithmetisches Mittel von x
aus allen drei Durchgängen

Dosis in mg/kg KG	$x(3)$ in sek	x_M	s	n	p(Komb.)	E	$E_R; r^2$
NaCl	57,09	60	8,1	15	$\leq 0,001$ (zu 0,1) n.s. (zu 12,5)	0,05	
50 THN	9,56	6	11,6	18	$\leq 0,05$	0,84	$E=1,14+1,16 \lg (\text{THN})$
25 THN	30,82	28	20,2	17	$\leq 0,001$	0,49	
12,5 THN	51,67	60	13,4	17	$\leq 0,05$	0,14	$r^2=1$
6,25 THN	52,16	60	15,8	17	$\leq 0,001$	0,13	
50 /0,1	5,8	5	4,1	15		0,90	$E=0,51+0,23 \lg (\text{THN})$
25 /0,1	8,31	7	5,1	15		0,86	
12,5 /0,1	14,36	9,5	13,0	14		0,76	$r^2=0,98$
6,25/0,1	18,27	13	16,2	14		0,70	
0,4 DHB	15,24	6	18,5	18	n.s.	0,75	$E=1,1+0,67 \lg (\text{DHB})$
0,2 DHB	16,06	12,5	13,8	18	n.s.	0,73	
0,1 DHB	33,52	33	22,3	18	$\leq 0,01$	0,17	$r^2=0,91$
0,05 DHB	49,76	60	14,4	18	$\leq 0,01$	0,17	
0,4 /12,5	11,44	9	9,0	15		0,81	$E=0,99+0,33 \lg (\text{DHB})$
0,2 /12,5	13,0	9	13,9	15		0,78	
0,1 /12,5	14,36	9,5	13,0	14		0,76	$r^2=0,73$
0,05/12,5	30,44	27	19,8	15		0,49	

F. LITERATUR

- ANDEN, N., STRÖMBOM, T., SVENSSON, T.
Dopamine and noradrenaline receptor stimulation: Reversal of reserpine-induced suppression of motor activity
Psychopharmacologia (Berl.) 29, 289-298 (1973)
- ARIENS, E.J., van ROSSUM, J.M., SIMONIS, A.M.
A theoretical basis of molecular pharmacology
part 1-3
Arzneimittelforschung 6, 282-293, 611-621, 737-746 (1956)
- ARIENS, E.J., van ROSSUM, J.M., SIMONIS, A.M.
Affinity, intrinsic activity and drug interactions
Pharmac. Rev. 9, 218-236 (1957)
- ARIENS, E.J., SIMONIS, A.M., van ROSSUM
Drug receptor interaction: interaction of one and more drugs with different receptor systems
Molecular Pharmacology Ed.: E.J. Ariens; New York-London
Academic Press, vol. 1, pp. 287-393 (1964)
- BALSTER, R.L., CHAIT, L.D.
The behavioral pharmacology of phencyclidine
Clin. Toxicol. 9, 513-528 (1976)
- BERTOLÓ, J., NOVACOVIĆ, L., PENNA, M.
Antiarrhythmic effects of droperidol
Anesthesiology 37 (5), 529-535 (1972)
- BOND, R.F., MANNING, E.S., GONZALES, N.M. et coll.
Myocardial and skeletal muscle responses to hemorrhage and shock during (alpha)-adrenergic blockade
Am. J. Physiol. 225 (1), 247-257 (1973)
- BÜRGI, E.
Die Arzneimittelkombinationen
Verlag Julius Fischer Berlin (1938)
- CHEN, G., ENSOR, C.R., RUSSEL, D., BOHNER, B.
The pharmacology of 1-(1-Phenylcyclohexyl) piperidine . HCL
J. Pharm. exp. Ther. 127, 241-250 (1959)
- CHRISTENSEN, J.D.
The rotacone: A new apparatus for measuring motor coordination in mice
Acta pharmacol. et toxicol. 33, 255-261 (1973)
- CLARK, A.J.
Handbuch der experimentellen Pharmakologie
Erg.-Werk Bd. 4, Springer, Berlin 1937

- COWAN, A., LEWIS, J.W., MacFARLANE, J.R.
Agonist and antagonist properties of buprenorphin, a new
antinociceptive agent
Brit. J. Pharmac. 60, 537 (1977)
- DOLPHIN, A., JENNER, P., MARSDEN, C.
The relative importance of dopamine and noradrenaline
receptor stimulation for the restoration of motor acti-
vity in reserpine or alpha-methyl-p-tyrosine pre-treated
mice
Pharmacology, Biochemistry and Behavior 4, 661-670 (1976)
- DEWS, P.B.
Interactions of behavioral effects of drugs
Annals New York Academy of Science
"Interaction of drugs of abuse", vol. 281 (1976)
- DUNHAM, N.W., MIYA, T.S.
A note on a simple apparatus for detecting neurological
deficits in rats and mice
J. Amer. Pharm. Ass. 46, 208-209 (1957)
- FOLDES, A., COSTA, E.
Relationship of brain monoamine and locomotor activity
in rats
Biochemical Pharmacology 24, 1617-1621 (1975)
- FORNEY, R., MARTZ, R., LEMBERGER, L., RONDA, B.
The vombined effect of marihuana and dextroamphetamine
Annals New York Academy of Science
"Interaction of drug of abuse", vol. 281 (1976)
- FREI, W. (zitiert nach Zipf)
Versuche über Kombination von Desinfektionsmitteln
Z. Hyg. u. Infek.krh. 75, 433 (1913)
- GAFFORI, O., LE MOAL, M., STINUS, L.
Locomotorhyperactivity and hypoexploration after lesion
of the dopaminergic-A10 area in the ventral mesencephalic
tegmentum (VMT) of rat
Behavioural Brain Research 1, 313-329 (1980)
- GOLDSTEIN, A., ARONOW, L., KALMAN, S.M.
Principles of drug action: The basis of Pharmacology
2nd edition, Wiley, New York (1974)
- GREENE, M.J.
Some aspects of the pharmacology of droperidol
Brit. J. Anaesth. 44, 1272 (1972)
- HEIGL, F., FEUERBACH, J.
Stochastik
verlegt im Bayerischen Schulbuch-Verlag (1975)

HOMNA, T., FUKUSHIMA, H.

Correlation between catalepsy and dopamine decrease in the rat striatum induced by neuroleptics
Neuropharmacology 15, 601-607 (1976)

HUGHES, I.E., JELLET, L.B., ILETT, K.F.

The influence of various factors in the in vitro distribution of haloperidol in human blood
Br. J. Clin. Pharmacol. 3, 285-288 (1976)

IWAMOTO, E.T.

Locomotor activity and antinociception after putative mu, kappa and sigma opoid receptor agonist in the rat: Influence of dopaminergic agonist and antagonist
J. Pharm. exp. Th. 217, 451-460 (1981)

JACOBS, B.L.

An animal behavior model for studying central serotonergic synapses
Life Sciences 19, 777-789 (1976)

JÄNICKE, B.

Die Motorik als Modell physiologischen Alterns bei der weiblichen Wistar-Ratte (rattus norvegicus)
Dissertation an der Freien Universität Berlin (1982)

JANSSEN, P.A.J., NIEMEGERES, C.J.E., SCHELLEKENS, K.H.L.

The pharmacology of dehydrobenzperidol, a new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol
Arzneim. Forschung 13, 205-211 (1963)

JANSSEN, P.A.J., NIEMEGERES, C.J.E., SCHELLEKENS, K.H.L.

Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs from animal data?
part 1-2
Arzneimittelforschung 15, 104 (part 1), 1196 (part 2) (1965)

JANSSEN, P.A.J., van BEVER, W.F.M.

Butyrophenones and Diphenylpiperidines, B II Pharmacology Psychotropic Agents part 1 (1980) Springer Verlag, pp. 31-34

KINNARD, W.J., CARR, J.

A preliminary procedure for the evaluation of central nervous system depressants
J. Pharm. exp. Ther. 121, 354-361 (1957)

KOE, B.K.

Molecular geometry of inhibitors of the uptake of catecholamines and serotonin in synaptosomal preparation of rat brain
J. Pharm. exp. Ther. 199, 649-661 (1976)

LEYSEN, J.E., NIEMEGEREERS, C.J.E., TOLLENAERE, J.P.,
LADURON, P.M.

Serotonergic component of neuroleptic receptors
Nature 272, 168-171 (1976)

MOLINEGO, L., ORSETTI, M.

Drug action on the "grasping" reflex and on swimming
endurance; an attempt to characterize experimentally
antidepressant drugs
Neuropharmacology 15, 257-260 (1976)

PANNIER, L., ROMMELSPACHER, H.

Actions of tetrahydronorharmine on 5-hydroxytryptamine
and dopamin mediated mechanisms
Neuropharmacology 20, 1-8 (1981)

PEROUTKA, S.J., SNYDER, S.H.

Multiple serotonin receptors: Differential bindings of
(3H)5-hydroxytryptamine, (3H)lysergic acid diethylamid
and (3H)spiroperidol
Mol. Pharmacol. 16, 687-699 (1979)

PETRIE, J.C., GALLOWAY, D.B., WEGSTER, J., SIMPSON, W.T.,
LEWIS, J.A.

Atenolol and bedrofluazide in hypertension
Britisch Medical Journal 4, 133-135 (1975)

PICKEL, V.M., JOH, T.H., REIS, D.J.

Immunocytochemical demonstration of a serotonergic
innervation of catecholamine neurons in locus caeruleus
and substantia nigra
Neurosci. Abstr. 1, 496 (1975)

PLOTNIKOFF, N., REINKE, D., FITZLOFF, J.

Effects of stimulants on rotarod performance of mice
J. Pharm. Sci. 51, 1007-1008 (1962)

PÖCH, G., HOLZMANN, S.

Quantitative estimation of overadditive and underadditive
drug effects by means of theoretical, additive dose
response curves
J. Pharm. Meth. 4, 179-188 (1980)

ROBBINS, T., IVERSEN, S.

A dissociation of the effects of d-amphetamin on loco-
motor activity and exploration in rats
Psychopharmacologia (Berl.) 28, 155-164 (1973)

ROMMELSPACHER, H., COPER, H., STRAUSS, S.

On the mode of formation of tetrahydro- β -carboline
Life Sci. 18, 81-88 (1976)

- ROMMELSPACHER, H., KAUFFMANN, H., COHNITZ, C.H., COPER
Pharmacological properties of tetrahydronorharmine
(tryptoline)
Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 298, 83-91 (1977)
- ROMMELSPACHER, H., STRAUSS, S., COHNITZ, C.H.
Inhibition of 5-hydroxytryptamine uptake by tetra-
hydronorharmine in vivo
Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 303, 229 (1978a)
- ROMMELSPACHER, H., STRAUSS, S., REHSE, K.
8-Carbolines: A tool for investigating structure acti-
vity relationships of the high affinity uptake of sero-
tonin, noradrenalin, dopamin, GABA and cholin into a
synaptosomerich fraction of various regions from rat
brain
J. Neuroch. 30, 1573-1587 (1978b)
- ROMMELSPACHER, H., STRAUSS, S.
Effect of lesions of the raphe nuclei on the activity
of catecholaminergic and serotonergic neurones in
various brain regions of the rat in vivo
J. Neural. Transmission 49, 51-62 (1980)
- ROMMELSPACHER, H.
The 8-Carbolines (Harmanes) - A new class of endogenous
compounds: Their relevance for the pathogenesis and
treatment of psychiatric and neurological disease
Pharmacopsychiatria 14, 117-125 (1981)
- SAMANIN, R., GARATTINI, S.
The serotonergic system in the brain and its possible
functional connection with other aminergic systems
Life Sciences 17, 1201-1210 (1975)
- SCHELER, W.
Grundlagen der Allgemeinen Pharmakologie
Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1980)
- SCHICK, E.
Neuroleptanalgesie mit einem hochpotenten Depotneurolep-
tikum zur Schmerztherapie bei metastasierenden Malignomen
Verhandlungen d. Dtsch. Ges. f. inn. Med., Band 85 (1979)
- SEYDEL, J.K., WEMPE, E., MILLER, G.H., MILLER, L.
Quantitation of the antibacterial action of trimethoprim
alone and in combination with sulfonamides by bacterial
growth kinetics
J. Infect. Dis. 128 (suppl), S. 463 (1973)
- TENEN, S.S.
The effect of p-chlorophenylalanine, a serotonin depletor,
on avoidance acquisition, pain sensitivity and related
behavior on the rat
Psychopharmacologia (Berl.) 10, 204-219 (1967)

- THEOBALD, W., BÜCH, O., KUNZ, H.A., MORPUGO, C.
Zur Pharmakologie des Antidepressivums 3-Chlor-5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)azepin . HCL
Arzneimittel-Forschung 17, 5, 561-564 (1967)
- VEJDELEK, Z.J., TRCKA, V., PEORIVA, M.
Synthetic experiments on the group of hypertensive alkaloids XXXI. Chemistry of 1,2,3,4-tetrahydro-norharmane-1-carboxylic acid and derivatives
J. med. Pharm. Chem. 3, 427-440 (1961)
- WATZMAN, N., BARRY, H., KINNARD, W.J. et al.
Influence of certain parameters on the performance of mice on the rotarod
Arch. int. pharmacodyn. 169, 362-374 (1967)
- WEISER, G., TAHEDI, A., REISECKER, F., MEYER, K.
Vorteile der Initialbehandlung akuter Schizophrenien mit hochdosiertem Droperidol
Arzneimittelforschung 25, (11) 1845-1848 (1975)
(Drug Res.)
- ZIPF, H.F., HAMACHER, J.
Kombinationseffekte 2. Mitteilung: Experimentelle Darstellung und Erfassung von Kombinationseffekten
Arzneimittelforschung (Drug Res.) 16, 329-339 (1966)

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Helmut Coper, der sich stets die Zeit nahm, mir wertvolle Anregungen bei theoretischen Problemen zu geben.

Von Renate Kayatz und Dr. Bernhard Jänicke erhielt ich praktische Ratschläge für die Versuchsdurchführung.

Dr. Werner Hopfenmüller half mir bei der statistischen Auswertung. Auch bei ihnen möchte ich mich herzlich bedanken.

Lebenslauf

Am 25.11.1957 wurde ich als Sohn der Eheleute Dr. August Schwab und Ellen Schwab, geb. von Chamier, in Berlin geboren. Meine frühe Kindheit verbrachte ich in Nürnberg, wo ich auch eingeschult wurde. Später kehrten wir nach Berlin zurück. Hier besuchte ich das Gymnasium und legte 1976 die Reifeprüfung ab. Erwähnenswert ist ein viermonatiger Aufenthalt in England im Jahre 1973.

1976 wurde ich im Fach Humanmedizin an der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Ende 1982 bestand ich das Dritte Staatsexamen und wurde als Arzt approbiert.

Die vorliegende Arbeit habe ich in den letzten zwei Jahren im Institut für Neuropsychopharmakologie der Freien Universität Berlin unter Leitung von Prof. Dr. Helmut Coper erstellt.

